

IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う胆道癌の病理学的検討

著者	木村 康, 原田 憲一, 中沼 安二
雑誌名	消化器と免疫 = Digestive organ and immunology
巻	47
ページ	131-134
発行年	2010-01-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/31520

IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う 胆道癌の病理学的検討

きむら やすし はらだ けんいち なかぬま やすに
木村 康 原田 憲一 中沼 安二

金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学

要 旨：胆道癌組織内に浸潤するIgG4陽性形質細胞について、制御性T細胞（Treg細胞）による腫瘍免疫回避の観点から検討した。中等度以上のIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う症例は胆道癌症例の30.9%に見られ、IgG4陽性形質細胞は腫瘍の中心部より辺縁部で目立った。IgG4陽性形質細胞浸潤が目立つ症例では、FOXP3陽性のTreg細胞の浸潤も多く見られたが、腫瘍細胞間に浸潤するCD8陽性の細胞傷害性T細胞は少数であった。胆道癌においてIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う症例があり、IgG4反応はTreg細胞を介した腫瘍免疫回避機構を反映している可能性が示唆された。

（消化器と免疫 47: 131-134, 2010）

Keywords: IgG4, 腫瘍免疫回避, 制御性T細胞, FOXP3, 胆道癌

背 景

IgG4は自己免疫性膵炎を代表とするIgG4関連硬化性疾患群の病態形成に重要な免疫グロブリンサブタイプであり、組織学的に病変部でのIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を特徴とする。また、膵癌などの悪性腫瘍においてもIgG4陽性の形質細胞浸潤を伴う症例が報告されており^{1,2,3)}、癌関連免疫とIgG4反応の関連性が想定されている。IgG4関連硬化性疾患の病態形成にはIgG4反応が重要であるが、その機序としてCD4⁺CD25⁺FOXP3⁺の制御性T細胞（Treg細胞）の関与が想定されており⁴⁾、またTreg細胞が膵癌などの悪性腫瘍の病態進

展に関与していることが報告されている⁵⁾。今回、胆道癌におけるIgG4陽性形質細胞浸潤について検討し、胆道癌におけるIgG4反応の意義についてTreg細胞による腫瘍免疫反応の観点から検討を行った。

対象と方法

検体は、胆道癌の手術材料68例（胆嚢癌39例、肝外胆管癌20例、乳頭部癌8例、肝内胆管癌1例）のホルマリン固定パラフィン包埋連続切片で、HE染色の他、IgG4、FOXP3、CD4、CD8の免疫染色を行った。HE染色による組織学的観察に加え、免疫染色陽性細胞の有無

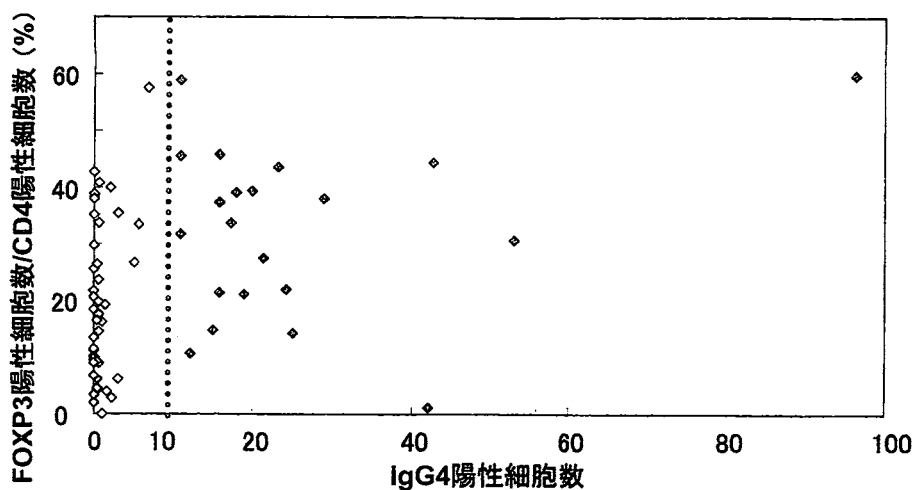


図1 強拡大視野における免疫染色 (FOXP3) の判定量的評価結果
IgG4陽性例の多くでFOXP3陽性Treg細胞が散見され、FOXP3/CD4比はIgG4陽性例で高値であった。

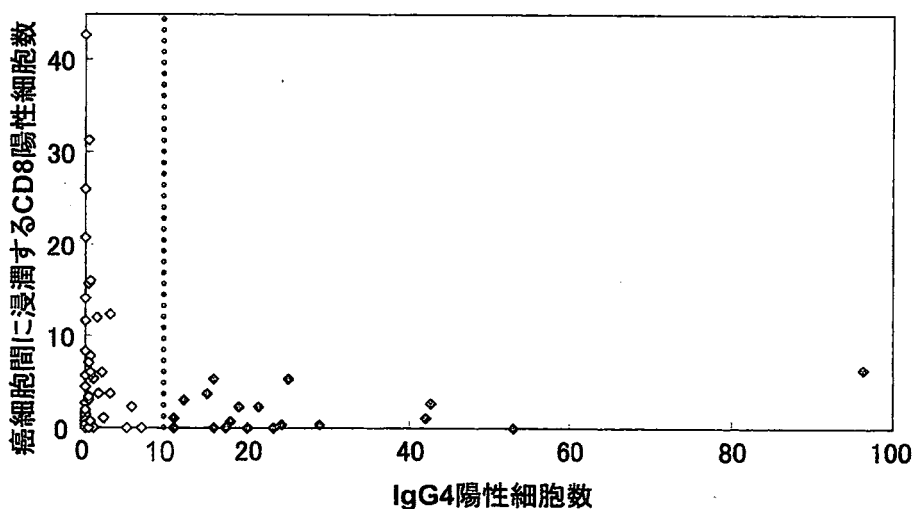


図2 強拡大視野における免疫染色 (CD8) の判定量的評価結果
IgG4陽性例では陰性例に比べ腫瘍細胞間に浸潤しているCD8陽性細胞が少ない傾向が見られた。

および組織学的分布について観察した。IgG4の免疫染色の半定量的評価法として、陽性細胞が目立つ代表的な部位を強拡大(HPF)にて3視野を選定し、IgG4陽性細胞数が平均10/HPF以上の症例をIgG4陽性例、10/HPF未満の症例をIgG4陰性例とした。FOXP3陽性細胞数は炎症の程度により影響を受けるため、Treg細胞の浸潤程度をCD4陽性細胞数に対するFOXP3陽性細胞数の比で評価した。また、

腫瘍免疫の程度を腫瘍細胞間に浸潤するCD8陽性細胞数で評価した。

結 果

IgG4陽性例(10/HPF以上)は全68症例のうち21例(30.9%)に認め、50/HPF以上の高度の浸潤を認めた症例もあった。IgG4陽性細胞浸潤は腫瘍の中心部に比し腫瘍辺縁部の間質

浸潤部が目立つ傾向があったが、癌表面の粘膜固有層内にIgG4陽性細胞浸潤を伴う症例や非癌部胆道上皮にもIgG4陽性細胞浸潤を伴う症例もあった。このような症例ではFOXP3陽性のTreg細胞も散見されたが、IgG4陽性細胞を認める領域とは完全に一致していなかった。IgG4陽性細胞数とFOXP3陽性細胞数との関連性を症例ごとに検討した結果、IgG4陽性細胞を伴う症例の多くはFOXP3陽性Treg細胞も散見され、FOXP3/CD4比はIgG4陽性例で高値であった(図1)。また、CD8陽性の細胞障害性T細胞は腫瘍内および腫瘍周囲に浸潤を認めたが、IgG4陽性例では陰性例に比べ腫瘍細胞間に浸潤しているCD8陽性細胞が少ない傾向が見られた(図2)。

考 察

IgG4はIgGの3%程度と最も少ないサブクラスであるが、IgG4関連疾患の患者では血中のIgG4が高値(通常135 mg/dl以上)となる。また、病変部でのIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤も特徴であり、さらにIgG4陽性細胞浸潤部では硬化性病変や腫瘤形成を伴うことから、IgG4関連疾患は常に腫瘍との鑑別が臨床病理学的に問題となる。また、IgG4反応または血清IgG4高値を伴う膵癌症例^{1,2,3)}やIgG4関連疾患を背景に発癌した膵癌、胆管癌症例^{6,7)}も報告されており、IgG4関連疾患と悪性腫瘍との鑑別は注意を要する。今回我々は胆道癌症例におけるIgG4反応について検討した結果、胆道癌症例の30.9%に10/HPF以上のIgG4陽性細胞浸潤を認めた。IgG4関連疾患の病理学的診断基準はIgG4陽性細胞数で5~50/HPFと報告により幅があり、また臓器によっても設定値が異なる⁸⁾。今回検討した胆道癌の中には、IgG4関連疾患からの発癌を示唆するような50/HPF以上の著明なIgG4陽性形質細胞

を伴う症例もあった。IgG4関連疾患の病理学的診断に際し、癌腫の存在を常に念頭に置くべきであり、特に生検材料などの微小な検体は注意を要する。

IgG4は補体活性化機能を有しておらず、その詳細な生理学的意義およびIgG4関連疾患での病的意義については未だ不明である。しかし、IgG4関連硬化性胆管炎の病態形成におけるIgG4へのクラススイッチまたはIgG4陽性形質細胞の増殖分化促進に、Th2型のサイトカイン環境やTreg細胞から産生されるIL-10の関与が想定されている^{4,9,10)}。また膵癌の発癌過程に伴ってTreg細胞の浸潤が増加し、腫瘍細胞間に浸潤する細胞傷害性T細胞浸潤は逆に減少すること、さらにはTreg細胞の浸潤が多い膵癌患者は予後が悪いことも報告されており、Treg細胞が膵癌に対する免疫反応の調節、特に腫瘍免疫回避に関与していると考えられる⁵⁾。胆道癌を対象とした今回の検討でも、IgG4陽性形質細胞浸潤を伴う胆道癌症例では、FOXP3陽性Treg細胞の浸潤が目立ち、腫瘍細胞間に浸潤する細胞傷害性T細胞は少数であった。したがって、胆道癌でも膵癌と同様、腫瘍細胞がTreg細胞を介して腫瘍免疫回避を惹起しており、その結果としてIgG4陽性形質細胞浸潤が随伴していると推測される。腫瘍組織に対するIgG4陽性形質細胞の作用や役割については不明であるが、IgG4陽性形質細胞浸潤が胆道癌の悪性度の指標となる可能性が示唆された。

結 語

胆道癌においてIgG4陽性形質細胞を伴う症例が存在し、そのIgG4反応の意義としてTreg細胞を介した腫瘍免疫回避を反映している可能性が示唆された。

文 献

- 1) Raina A, et al: Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer: elevations not associated with autoimmune pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 132: 48-53, 2008.
- 2) Ghazale A, et al: Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 102: 1646-53, 2007.
- 3) Dhall D, et al: Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. *Hum Pathol* 41: 643-52, 2010.
- 4) Zen Y, et al: Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 45: 1538-46, 2007.
- 5) Hiraoka N, et al: Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. *Clin Cancer Res* 12: 5423-34, 2006.
- 6) Motosugi U, et al: Small invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Pathol Int* 59: 744-7, 2009.
- 7) Oh HC, et al: Early bile duct cancer in a background of sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 47: 2025-8, 2008.
- 8) Deshpande V, et al: IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol* 22: 1287-95, 2009.
- 9) Jeannin P, et al: IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 160: 3555-61, 1998.
- 10) Koyabu M, et al: Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol* 45: 732-41, 2010.

木村 康

(金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学)
〒 920-8640 石川県金沢市宝町 13 番 1 号
TEL: 076-265-2196 / FAX: 076-234-4229